

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Rivaroxaban FMK 15 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Rivaroxaban FMK 15 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rivaroxabánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Rivaroxaban FMK 15 mg: každá filmom obalená tableta obsahuje 16,32 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Rivaroxaban FMK 15 mg sú červené, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom približne 6,1 mm a s označením „15“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus, prekonaná cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak.

Liečba hlbokoj žilovej trombózy (*deep venous thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (*pulmonary embolism*, PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých (pozri časť 4.4. pre hemodynamicky nestabilných pacientov s PE).

Pediatrická populácia

Liečba žilovej tromboembólie (VTE) a prevencie návratu VTE u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, s telesnou hmotnosťou od 30 kg do 50 kg a po najmenej 5 dňoch od začatia úvodnej antikoagulačnej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých

Odporúčaná dávka je 20 mg jedenkrát denne, čo je aj odporúčaná maximálna dávka.

Liečba Rivaroxabanom FMK má byť dlhodobá pod podmienkou, že prospech prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie preváži riziko krvácania (pozri časť 4.4).

Ak sa vynechá dávka, pacient má okamžite užiť Rivaroxaban FMK a pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechanej dávky.

Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých

Odporúčaná dávka na začiatočnú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, potom pokračuje liečba a prevencia rekurencie DVT a PE dávkou 20 mg jedenkrát denne.

U pacientov s DVT alebo PE vyprovokovanou významnými prechodnými rizikovými faktormi (t. j. nedávnou vážnejšou operáciou alebo traumou) sa má zväziť krátkodobá liečba (najmenej 3-mesačná). Dlhodobejšia liečba sa má zväziť u pacientov s vyprovokovanou DVT alebo PE nesúvisiacou s významnými prechodnými rizikovými faktormi, nevyprovokovanou DVT alebo PE alebo rekurentnou DVT alebo PE v anamnéze.

Ak je indikovaná dlhodobá prevencia rekurencie DVT a PE (po ukončení najmenej 6 mesiacov liečby DVT alebo PE), odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne. U pacientov, u ktorých sa riziko rekurencie DVT alebo PE považuje za vysoké, ako sú pacienti s komplikovanými komorbiditami, alebo u ktorých sa vyvinula rekurencia DVT alebo PE pri dlhodobej prevencii s Rivaroxabanom FMK 10 mg jedenkrát denne, sa má zväziť podávanie Rivaroxabanu FMK 20 mg jedenkrát denne.

Dĺžka liečby a výber dávky sa majú individualizovať po dôkladnom posúdení prínosu liečby a rizika krvácania (pozri časť 4.4).

	Časové obdobie	Režim dávkovania	Celková denná dávka
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	1.–21. deň	15 mg dvakrát denne	30 mg
	od 22. dňa	20 mg jedenkrát denne	20 mg
Prevencia rekurencie DVT a PE	po ukončení najmenej 6 mesiacov liečby DVT alebo PE	10 mg jedenkrát denne alebo 20 mg jedenkrát denne	10 mg alebo 20 mg

4-týždňové balenie lieku Rivaroxaban FMK na úvodnú liečbu DVT/PE je určené pre pacientov, ktorí budú od 22. dňa liečby prechádzať z dávky 15 mg dvakrát denne na 20 mg jedenkrát denne.

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1.-21. deň), pacient má okamžite užiť Rivaroxaban FMK, aby sa zabezpečilo, že užil 30 mg rivaroxabánu denne. V takomto prípade možno naraz užiť dve 15 mg tablety. Pacient má pokračovať pravidelným užívaním 15 mg dvakrát denne podľa odporúčania na nasledujúci deň.

Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby jedenkrát denne, pacient má užiť Rivaroxaban FMK okamžite a potom pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užiť dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechanej dávky.

Liečba žilovej tromboembólie (VTE) a prevencie návratu VTE u detí a dospievajúcich

Liečba rivaroxabanom u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa má začať až po piatich dňoch úvodnej parenterálnej antikoagulačnej liečby (pozri časť 5.1).

Dávka u detí a dospievajúcich sa vypočíta podľa telesnej hmotnosti.

- Telesná hmotnosť od 30 do 50 kg: odporúča sa dávka rivaroxabanu 15 mg raz denne. To je maximálne denná dávka.
- Telesná hmotnosť viac ako 50 kg: odporúča sa dávka rivaroxabanu 20 mg raz denne. To je maximálne denná dávka.

- Pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg pozrite prosím Súhrn charakteristických vlastností liekov obsahujúcich rivaroxaban vo forme granúl v perorálnej suspenzii.

Telesnú hmotnosť dieťaťa je potrebné sledovať a podľa nej pravidelne upravovať dávku, aby sa zabezpečilo dodržanie terapeutickej dávky. Úprava dávky sa má vykonávať na základe zmien telesnej hmotnosti.

Liečba má u detí a dospievajúcich pokračovať najmenej 3 mesiace. Ak je klinicky potrebné, liečba sa môže predĺžiť na 12 mesiacov. Nie sú dostupné údaje u detí, ktoré by podporili zníženie dávky po 6 mesiacoch liečby. Pomer prínosu a rizika pokračovania liečby po 3 mesiacoch sa má posúdiť individuálne, pričom sa zohľadní riziko rekurentnej trombózy v porovnaní s potenciálnym rizikom krvácania.

Pri vynechaní dávky, sa má vynechaná dávka užiť čo najkôr ako si pacient spomenie ale iba v ten istý deň. Ak to možné nie je, pacient má dávku preskočiť a pokračovať v nasledujúcej dávke, ako má predpísané. Pacient by nemal užívať dve dávky, aby nahradil vynechanú dávku.

Prestavenie z liečby antagonistami vitamínu K (VKA) na rivaroxabán

- Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie: má sa ukončiť liečba VKA a liečba Rivaroxabanom FMK sa má začať keď je Medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio*, INR) $\leq 3,0$.
- Liečba DVT, PE a prevencie rekurencie u dospelých a liečba VTE a prevencie rekurencie VTE u detí a dospievajúcich; liečba VKA sa má ukončiť a liečba Rivaroxabanom FMK sa má začať keď je INR $\leq 2,5$.

U pacientov, ktorí sú prestavení z liečby VKA na rivaroxabán budú hodnoty INR po užití rivaroxabánu falošne zvýšené. INR nie je vhodný na meranie antikoagulačnej aktivity rivaroxabánu, a preto sa nemá na tento účel využívať (pozri časť 4.5).

Prestavenie z liečby rivaroxabánom na liečbu antagonistami vitamínu K (VKA)

Počas prestavenia liečby rivaroxabánom na VKA existuje možnosť nedostatočnej antikoagulácie. Počas prestavenia pacienta na iné antikoagulancium sa má zabezpečiť nepretržitá dostatočná antikoagulácia. Treba upozorniť na to, že rivaroxabán môže prispievať ku zvýšeniu INR. U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby rivaroxabánom na VKA, sa má VKA podávať súbežne, až do INR $\geq 2,0$.

Počas prvých dvoch dní prestavovania liečby sa má používať štandardné začiatkové dávkovanie VKA, po ktorom má nasledovať dávkovanie VKA, ktoré sa riadi testovaním INR. Počas obdobia keď pacienti užívajú rivaroxabán aj VKA sa INR nemá testovať skôr ako 24 hodín po predchádzajúcej dávke, ale pred nasledujúcou dávkou rivaroxabánu. Po ukončení liečby Rivaroxabanom FMK sa môže vykonať spoľahlivé testovanie INR aspoň 24 hodín po poslednej dávke (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pediatrickí pacienti:

Deti, ktoré prechádzajú z rivaroxabanu na VKA, musia pokračovať v rivaroxabane 48 hodín po prvej dávke VKA. Po 2 dňoch súbežného podávania sa má pred ďalšou plánovanou dávkou rivaroxabanu získať INR. Odporúča sa pokračovať v súbežnom podávaní rivaroxabanu a VKA, až kým INR nie je $\geq 2,0$. Po prerušení liečby rivaroxabanom sa testovanie INR môže vykonať spoľahlivo 24 hodín po poslednej dávke (pozri vyššie a časť 4.5).

Prestavenie z parenterálnych antikoagulancií na rivaroxabán

U dospelých a pediatrických pacientov súbežne užívajúcich parenterálne antikoagulancium ukončíte podávanie parenterálneho antikoagulancia a začnete liečbu rivaroxabánom 0 až 2 hodiny pred termínom, na ktorý pripadala ďalšia plánovaná dávka parenterálneho lieku (napr. nízkomolekulárnymi heparínmi) alebo v čase ukončenia kontinuálneho podávania parenterálneho lieku (napr. intravenózneho nefrakcionovaného heparínu).

Prestavenie z liečby rivaroxabánom na parenterálne antikoagulancia

Ukončenie liečby Rixaroxabanom FMK a podanie prvej dávky parenterálneho antikoagulantia má byť v čase, keď sa má podať nasledujúca dávka rivaroxabánu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Dospelí:

Obmedzené klinické údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) naznačujú, že sú významne zvýšené plazmatické koncentrácie rivaroxabánu.

U týchto pacientov sa má preto Rivaroxaban FMK používať s opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov so stredne závažnou (klírens kreatinínu 30- 49 ml/min) alebo závažnou (klírens kreatinínu 15- 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek sa používa nasledovné odporúčané dávkovanie:

- Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).
- Na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE: Pacienti sa majú liečiť 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Následne je odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne. Zníženie dávky z 20 mg jedenkrát denne na 15 mg jedenkrát denne sa má zvážiť iba vtedy, ak vyhodnotenú riziko krvácania u pacienta preváži riziko rekurencie DVT a PE. Odporúčanie pre použitie 15 mg je založené na FK modelovaní a neskúmalo sa v tomto klinickom prostredí (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne nie je potrebná žiadna úprava odporúčanej dávky.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (klírens kreatinínu 50 - 80 ml/min) (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia:

- Deti a dospievajúci s miernou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie 50 - 80 ml/min/1,73 m²): na základe údajov u dospelých a obmedzených údajov u pediatrických pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).
- Deti a dospievajúci so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban sa neodporúča, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje (pozri časť 4. 4).

Porucha funkcie pečene

Rivaroxaban FMK je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene súvisiacim s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časti 4.3 a 5.2).

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí s poruchou funkcie pečene.

Staršie osoby

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Telesná hmotnosť

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

U pediatrických pacientov sa dávka určuje podľa telesnej hmotnosti.

Pohlavie

Bez úpravy dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U pacientov, u ktorých môže byť potrebná kardioverzia, sa liečba Rivaroxabanom FMK môže začať alebo sa môže v liečbe pokračovať.

Aby sa pri kardioverzii riadenej transezofágovou echokardiografiou (*transesophageal echocardiogram*, TEE) zabezpečila dostatočná antikoagulačná účinnosť u pacientov, ktorí neboli predtým liečení antikoagulantami, liečba Rivaroxabanom FMK sa má začať najmenej 4 hodiny pred kardioverziou (pozri časť 5.1 a 5.2). Je potrebné sa presvedčiť, že **každý pacient** podstupujúci kardioverziu užil Rivaroxaban FMK tak, ako mu bolo predpísané. Pri rozhodovaní o začatí a trvaní

liečby u pacientov podstupujúcich kardioverziu je potrebné sa riadiť platnými odporúčaniami pre antikoagulačnú liečbu.

Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI (perkutánnu koronárnu intervenciu) so zavedením stentu

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí potrebujú perorálnu antikoaguláciu a ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu je limitovaná skúsenosť s užívaním zníženej dávky 15 mg Rivaroxabanu FMK jedenkrát denne (alebo 10 mg Rivaroxabanu FMK jedenkrát denne u pacientov so stredne závažným poškodením funkcie obličiek [klírens kreatinínu 30- 49 ml/min]) pridanej k liečbe inhibítorom P2Y₁₂ maximálne po dobu 12 mesiacov (pozri časti 4.4. a 5.1.).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabanu u detí vo veku od 0 do < 18 rokov nebola stanovená pri prevencii v indikácii mŕtvice a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. Preto sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov v indikácii inej ako liečba VTE a prevencia recidívy VTE.

Spôsob podávania

Dospelí

Rivaroxaban FMK je určený na perorálne použitie.

Tablety sa užívajú s jedlom (pozri časť 5.2).

Deti a dospievajúci s telesnou hmotnosťou od 30 kg do 50 kg

Rivaroxabanu FMK je určený na perorálne použitie.

Pacientovi sa má odporučiť, aby tabletu prehltol s tekutinou. Má sa užívať aj s jedlom (pozri časť 5.2).

Tablety sa majú užívať s odstupom približne 24 hodín.

V prípade, že pacient okamžite vyplúje dávku alebo vracia do 30 minút po podaní dávky, má sa podať nová dávka. Ak však pacient vracia viac ako 30 minút po podaní dávky, dávka sa nemá znovu podať a ďalšia dávka sa má užiť podľa plánu.

Tableta sa nesmie rozdeliť v snahe poskytnúť dávku v menších častiach tablety.

Drvenie tabliet

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, sú k dispozícii iné formy rivaroxabanu.

Ak nie je okamžite k dispozícii, ak sú predpísané dávky 15 mg alebo 20 mg rivaroxabanu, môžu sa poskytnúť rozdrvením 15 mg alebo 20 mg tablety a zmiešaním s vodou alebo jablkovým pyré bezprostredne pred použitím a perorálnym podávaním.

Drvená tableta sa môže podávať cez nazogastrickú alebo žalúdočnú kŕmnu trubicu (pozri časti 5. 2 a 6. 6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívne klinicky významné krvácanie.

Zranenie alebo stav, ak sa považuje za významné riziko závažného krvácania. Môže zahŕňať súčasnú alebo nedávnu gastrointestinálnu ulceráciu, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operáciu očí, nedávne intrakraniálne krvácanie, diagnostikované alebo suspektné varixy pažeráka, artériovenózne malformácie, vaskulárnu aneuryzmu alebo závažné intraspínálne alebo intracerebrálne vaskulárne abnormality.

Súbežná liečba inými antikoagulanciami, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparín, dalteparín, atď.), derivátmi heparínu (fondaparín, atď.), perorálnymi antikoagulanciami (warfarín, dabigatranetexilát, apixabán, atď.) s výnimkou

osobitných okolností pri prestavovaní antikoagulačnej liečby (pozri časť 4.2) alebo pri podávaní UHF v dávkach nevyhnutných na udržanie otvorených centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov (pozri časť 4.5).

Ochorenie pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časť 5.2).

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V súlade s praxou antikoagulačnej liečby sa počas liečby odporúča klinické sledovanie.

Riziko hemorágie

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách, pacientov užívajúcich Rivaroxaban FMK treba pozorne sledovať na prejavy krvácania. Pri zvýšenom riziku krvácania sa odporúča zvýšená opatrnosť. Liečba Rivaroxabanom FMK sa má pri výskyte závažného krvácania prerušiť (pozri časť 4.9).

Počas dlhodobej liečby rivaroxabánom, v porovnaní s VKA liečbou, sa v klinických skúšaníach častejšie pozorovalo mukózne krvácanie (t.j. z nosa, z ďasien, gastrointestinálne, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórnych testov na hemoglobín/hematokrit, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii klinického významu zjavného krvácania.

Niektoré podskupiny pacientov, ako sa uvádza nižšie, majú zvýšené riziko krvácania. Takýchto pacientov treba starostlivo sledovať pre prejavy a príznaky komplikácií krvácania a anémie po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Akýkoľvek neobjasnený pokles hemoglobínu alebo tlaku krvi musí viesť k zisteniu miesta krvácania.

Hoci sa počas liečby rivaroxabánom nevyžaduje rutinné monitorovanie expozície, v ojedinelých prípadoch môže byť užitočné meranie hladiny rivaroxabánu pomocou kalibrovaného kvantitatívneho stanovenia anti-faktora Xa, kedy informácia o expozícii rivaroxabánu môže pomôcť pri klinických rozhodnutiach, napr. pri predávkovaní a neodkladnom chirurgickom zákroku (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje u detí s mozgovou žilou a trombózou dutín, ktoré majú infekciu CNS (pozri časť 5.1). Riziko krvácania sa má starostlivo vyhodnotiť pred liečbou rivaroxabanom a počas nej.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa môžu plazmatické koncentrácie rivaroxabánu signifikantne zvýšiť (v priemere o 1,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania.

U pacientov s klírensom kreatinínu 15- 29 ml/min sa má Rivaroxaban FMK používať s opatrnosťou. Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

Rivaroxaban FMK sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí súčasne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabánu (pozri časť 4.5).

Rivaroxaban FMK sa neodporúča u detí a dospievajúcich so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²), pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Interakcie s inými liekmi

Použitie Rivaroxabanu FMK sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami (ako je ketokonazol, itraconazol, vorikonazol a posakonazol) alebo inhibítormi proteázy HIV (napr. ritonavir). Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp, a preto môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rivaroxabanu na klinicky významnú úroveň (v priemere o 2,6-násobok), čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí, ktoré dostávajú súbežnú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP 3A4 aj P- gp (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidové antiflogistiká (NSAID), kyselina acetylsalicylová (ASA) a inhibítory agregácie trombocytov alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI). U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu (pozri časť 4.5).

Iné rizikové faktory hemorágie

Tak ako pri iných antitrombotikách, sa užívanie rivaroxabanu neodporúča u pacientov so zvýšenými rizikami krvácania, ako sú:

- vrodené alebo získané krvácavé poruchy,
- nekontrolovaná závažná arteriálna hypertenzia,
- iné gastrointestinálne ochorenie bez aktívnej ulcerácie, ktoré môže potenciálne viesť ku krvácačím komplikáciám (napr. zápalové ochorenie čriev, ezofagitída, gastritída a gastroezofágový reflux),
- vaskulárna retinopatia,
- bronchiectázia alebo krvácanie do pľúc v anamnéze.

Pacienti s rakovinou

Pacienti s malígnym ochorením môžu byť súčasne vystavení vyššiemu riziku krvácania a trombózy. Individuálny prínos antitrombotickej liečby sa má zvážiť proti riziku krvácania u pacientov s aktívnou rakovinou v závislosti od umiestnenia nádoru, antineoplastickej liečby a štádia ochorenia. v Nádory nachádzajúce sa v gastrointestinálnom alebo urogenitálnom trakte boli spojené so zvýšeným rizikom krvácania počas liečby rivaroxabanom.

U pacientov s malígnymi novotvarami s vysokým rizikom krvácania je použitie rivaroxabanu kontraindikované (pozri časť 4. 3).

Pacienti s protetickými chlopňami

Rivaroxabán sa nemá používať na tromboprofylaxiu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transkatérovú výmenu aortálnej chlopne (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). U pacientov s protetickými srdcovými chlopňami sa bezpečnosť a účinnosť rivaroxabanu neskúmala. Preto nie sú žiadne údaje, ktoré by preukázali, že v tejto skupine pacientov poskytuje adekvátnu antikoaguláciu. U týchto pacientov sa liečba Rivaroxabanom FMK neodporúča.

Pacienti s antifosfolipidovým syndrómom

Priame perorálne antikoagulanciá (*direct acting oral anticoagulants*, DOAC), vrátane rivaroxabanu sa neodporúčajú pacientom s trombózou v anamnéze, u ktorých je diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm. Najmä u pacientov, ktorí sú trojito pozitívni (na lupus-antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2- glykoproteínu I) môže liečba DOAC súvisieť so zvýšenou mierou rekurentných trombotických udalostí v porovnaní s liečbou antagonistami vitamínu K.

Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu

K dispozícii sú klinické údaje z intervenčného skúšania, ktorého primárnym cieľom bolo posúdiť bezpečnosť u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu. Sú len obmedzené údaje o účinnosti u tejto populácie (pozri časti 4.2 a 5.1). U týchto pacientov s predchádzajúcou cievnou mozgovou príhodou/transzitórnym ischemickým atakom (TIA) nie sú dostupné žiadne údaje.

Hemodynamicky nestabilní pacienti s PE alebo pacienti, u ktorých sa vyžaduje trombolýza alebo pľúcna embolektómia

Rivaroxaban FMK sa neodporúča ako alternatíva nefrakcionovaného heparínu, u pacientov s pľúcnou embóliou, ktorí sú hemodynamicky nestabilní alebo môžu vyžadovať trombolýzu alebo pľúcnu embolektómiu, pretože bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu sa v týchto klinických situáciách nestanovila.

Spinálna/epidurálna anestézia alebo punkcia

Ak sa vykoná neuroaxiálna anestézia (spinálna/epidurálna anestézia) alebo spinálna/epidurálna punkcia, u pacientov, ktorí sa liečia antitrombotikami na prevenciu tromboembolických komplikácií je riziko vývoja epidurálnych alebo spinálnych hematómov, ktoré môžu viesť k dlhodobej alebo trvalej paralýze.

Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pooperačným použitím zavedených epidurálnych katétrov alebo súbežným použitím liekov, ktoré ovplyvňujú hemostázu. Riziko sa môže zvýšiť aj traumatickou alebo opakovanou epidurálnou alebo spinálnou punkciou. Pacienti majú byť často sledovaní na prípadný výskyt prejavov a príznakov neurologického poškodenia (napr. znížená citlivosť alebo slabosť nôh, dysfunkcia čriev alebo močového mechúra). Ak sa zistí zhoršenie neurologických funkcií, je nevyhnutná bezodkladná diagnóza a liečba. Pred neuroaxiálnym zákrokom má lekár u pacientov s antikoagulačnou liečbou alebo u pacientov, ktorí majú dostať antikoagulačnú liečbu z dôvodu tromboprolaxie, zvážiť potenciálny prínos voči riziku. Pre takéto prípady nie sú klinické skúsenosti s používaním 15 mg a 20 mg rivaroxabánu.

Aby sa znížilo možné riziko krvácania v súvislosti s podávaním rivaroxabánu pri neuroaxiálnej anestézii (spinálna/epidurálna) alebo spinálnej punkcii, je potrebné zohľadniť farmakokinetický profil rivaroxabánu. Zavedenie alebo odstránenie epidurálneho katétra alebo lumbálnu punkciu je najlepšie vykonať vtedy, keď je predpokladaný antikoagulačný účinok rivaroxabánu nízky. Avšak presné načasovanie, za účelom dosiahnutia dostatočne nízkeho antikoagulačného účinku u každého pacienta, nie je známe a malo by sa zvážiť vzhľadom na naliehavosť diagnostického postupu.

Epidurálny katéter by sa mal, na základe všeobecných farmakokinetických vlastností rivaroxabánu, odstraňovať najskôr 18 hodín u mladých dospelých pacientov a 26 hodín u starších pacientov po poslednom podaní rivaroxabánu (dvojnásobok polčasu eliminácie) (pozri časť 5.2). Po odstránení katétra musí pred podaním ďalšej dávky rivaroxabánu uplynúť najmenej 6 hodín.

Ak sa vyskytne traumatická punkcia, podanie rivaroxabánu sa má oddialiť o 24 hodín.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o načasovaní umiestnenia alebo odstránenia neuraxiálneho katétra u detí počas užívania rivaroxabánu. V takýchto prípadoch prerušte rivaroxaban a zvážte krátkodobu pôsobiaci parenterálny antikoagulant.

Odporúčania na dávkovanie pred a po invazívnom a chirurgickom zákroku

Ak je potrebný invazívny alebo chirurgický zákrok, liečba Rivaroxabanom FMK 15 mg alebo 20 mg sa má ukončiť, ak je to možné, minimálne 24 hodín pred zákrokom a na základe klinického posúdenia lekára.

Ak zákrok nemožno oddialiť, treba zhodnotiť zvýšené riziko krvácania voči naliehavosti zákroku.

Po invazívnom alebo chirurgickom zákroku sa má čo najskôr obnoviť liečba Rivaroxabanom FMK, za predpokladu, že to klinický stav dovoľí a že podľa úsudku ošetrojúceho lekára bola preukázaná adekvátna hemostáza (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

So stúpajúcim vekom sa môže zvyšovať riziko krvácania (pozri časť 5.2).

Kožné reakcie

Počas sledovania lieku po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím rivaroxabánu hlásené závažné kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a DRESS

syndrómu (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti majú najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby: nástup reakcie sa vo väčšine prípadov vyskytuje počas prvých týždňov liečby. Pri prvom výskyte závažnej kožnej vyrážky (napr. šírenie, zintenzívnenie a/alebo tvorba pľuzgierov) alebo akéhokoľvek iného prejavu precitlivenosti spojeného s léziami slizníc sa má liečba rivaroxabánom ukončiť.

Rivaroxaban FMK obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Rivaroxaban FMK obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Rozsah interakcií v pediatrickej populácii nie je známy. Nižšie uvedené údaje o interakcii sa získali od dospelých a upozornenia uvedené v časti 4.4. sa mjaap zobraž do úvahy pri pediatrickej populácii.

Inhibítory CYP3A4 a P-gp

Súbežné podávanie rivaroxabánu s ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne) alebo ritonavírom (600 mg dvakrát denne) viedlo k 2,6-násobnému/2,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,7-násobnému/1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} rivaroxabánu so významnými zvýšeniami farmakodynamických účinkov, čo môže viesť ku zvýšenému riziku krvácania. Preto sa použitie Rivaroxabanu FMK neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú systémovú liečbu azolovými antimykotikami, ako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol alebo inhibítormi proteázy HIV. Tieto liečivá sú silné inhibítory CYP3A4 aj P-gp (pozri časť 4.4).

U liečiv, ktoré silne inhibujú iba jednu z eliminačných dráh rivaroxabánu, či už CYP3A4 alebo P-gp, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v menšom rozsahu.

Napríklad klaritromycín (500 mg dvakrát denne), ktorý sa považuje za silný inhibítor CYP3A4 a stredne silný inhibítor P-gp, viedol k 1,5-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,4-násobnému zvýšeniu C_{max} . Táto interakcia s klaritromycínom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť potenciálne významná u vysokorizikových pacientov (Pacienti s poruchou funkcie obličiek: pozri časť 4.4).

Erytromycín (500 mg trikrát denne), ktorý stredne silno inhibuje CYP3A4 a P-gp, viedol k 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej AUC a C_{max} rivaroxabánu. Táto interakcia s erytromycínom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť potenciálne významná u vysokorizikových pacientov.

U osôb s miernou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu (500 mg trikrát denne) k 1,8-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. U osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek viedlo podanie erytromycínu k 2,0-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,6-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Účinok erytromycínu je aditívny k poruche funkcie obličiek. (pozri časť 4.4).

Flukonazol (400 mg jedenkrát denne), ktorý sa považuje za stredne silný inhibítor CYP3A4, viedol k 1,4-násobnému zvýšeniu priemernej AUC rivaroxabánu a 1,3-násobnému zvýšeniu priemernej C_{max} . Táto interakcia s flukonazolom u väčšiny pacientov nie je pravdepodobne klinicky významná, ale môže byť potenciálne významná u vysokorizikových pacientov. (Pre pacientov s poruchou funkcie obličiek pozri časť 4.4).

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje s dronedarónom je potrebné vyhnúť sa súbežnému podaniu s rivaroxabánom.

Antikoagulanciá

Po kombinovanom podaní enoxaparínu (jednorazová dávka 40 mg) s rivaroxabánom (jednorazová dávka 10 mg) sa pozoroval aditívny účinok na aktivitu anti-faktora Xa bez akýchkoľvek ďalších účinkov na testy zrážavosti (PT, aPTT). Enoxaparín neovplyvnil farmakokinetiku rivaroxabánu. Ak sa pacienti súbežne liečia akýmkoľvek inými antikoagulanciami, je v dôsledku zvýšeného rizika krvácania potrebná opatnosť (pozri časti 4.3 a 4.4).

NSAID/inhibítory agregácie trombocytov

Po súbežnom podaní rivaroxabánu (15 mg) a 500 mg naproxénu sa nepozorovalo klinicky významné predĺženie času krvácania. No i napriek tomu sa môžu vyskytnúť jednotlivci s výraznejšou farmakodynamickou odpoveďou.

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s 500 mg kyseliny acetylsalicylovej, klinicky významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali.

Klopidogrel (300 mg začiatková dávka, ktorá je nasledovaná udržiavacou dávkou 75 mg) nepreukázal farmakokinetické interakcie s rivaroxabánom (15 mg), ale v podskupine pacientov sa pozorovalo významné predĺženie času krvácania, ktoré nekorelovalo s agregáciou trombocytov, hladinami receptora P-selektínu alebo GPIIb/IIIa.

Opatnosť je potrebná, ak sa pacienti súbežne liečia NSAID (vrátane kyseliny acetylsalicylovej) a inhibítormi agregácie trombocytov, pretože tieto lieky spravidla zvyšujú riziko krvácania (pozri časť 4.4).

SSRI/SNRI

Rovnako ako pri iných antikoagulanciách existuje možnosť, že v prípade súbežného používania so SSRI alebo SNRI budú pacienti v dôsledku ich hláseného účinku na trombocyty vystavení vyššiemu riziku krvácania. V klinickom programe s rivaroxabánom sa vo všetkých liečebných skupinách so súbežným užívaním pozorovali početne vyššie frekvencie výskytu závažného alebo nezávažného klinicky významného krvácania.

Warfarín

Prestavenie pacientov z liečby antagonistom vitamínu K warfarínom (INR 2,0 až 3,0) na rivaroxabán (20 mg) alebo z rivaroxabánu (20 mg) na warfarín (INR 2,0 až 3,0) zvýšilo protrombínový čas (PT)/INR (Neoplastin) viac než aditívne (bolo možné pozorovať jednotlivé hodnoty INR až do 12), zatiaľ čo účinky na aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a potenciál endogénneho trombínu boli aditívne.

Ak sa počas obdobia prestavovania liečby požaduje kontrola farmakodynamických účinkov rivaroxabánu, môže sa použiť aktivita anti-faktora Xa, PiCT a HepTest, pretože tieto vyšetrenia nie sú ovplyvnené warfarínom. Na štvrtý deň po poslednej dávke warfarínu odrážajú všetky vyšetrenia (zahŕňajúce PT, aPTT, inhibíciu aktivity faktora Xa a ETP) iba účinok rivaroxabánu.

Ak sa požaduje kontrola farmakodynamických účinkov warfarínu počas obdobia prestavovania liečby, možno použiť meranie INR pri C_{trough} rivaroxabánu (24 hodín po predchádzajúcom užití rivaroxabánu), pretože v tomto časovom bode je toto vyšetrenie minimálne ovplyvnené rivaroxabánom.

Medzi warfarínom a rivaroxabánom sa nepozorovali žiadne farmakokinetické interakcie.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rivaroxabánu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo ku približne 50 % zníženiu priemernej AUC rivaroxabánu s paralelnými zníženiami jeho farmakodynamických účinkov. Súbežné použitie rivaroxabánu s inými silnými induktormi CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)) môže tiež viesť ku zníženiu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu. Preto, ak sa u pacienta starostlivo nesledujú prejavy a symptómy trombózy, je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4.

Iné súbežné liečby

Ak sa rivaroxabán súbežne podával s midazolamom (substrát CYP3A4), digoxínom (substrát P-gp), atorvastatínom (substrát CYP3A4 a P-gp) alebo omeprazolom (inhibítormi protónovej pumpy), klinicky

významné farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie sa nepozorovali. Rivaroxabán neinhibuje ani neindukuje žiadne významné izoformy CYP ako CYP3A4.

Laboratórne parametre

Parametre zrážanlivosti (napr. PT, aPTT, HepTest) sú ovplyvnené tak, ako sa predpokladá, podľa mechanizmu účinku rivaroxabánu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu nebola u gravidných žien stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). V dôsledku potenciálu reprodukčnej toxicity, rizika vnútorného krvácania a dôkazu, že rivaroxabán prestupuje placentou, je Rivaroxaban FMK kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby rivaroxabánom zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Bezpečnosť a účinnosť rivaroxabánu nebola u dojčiacich žien stanovená. Údaje zo štúdií na zvieratách naznačujú, že sa rivaroxabán vylučuje do materského mlieka. Rivaroxaban FMK je preto kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť/ukončiť liečbu.

Fertilita

Nevykonal sa žiadne špecifické skúšania s rivaroxabánom u ľudí na hodnotenie účinkov na fertilitu. V štúdií fertility na samcoch a samiciach potkanov sa nepozorovali žiadne účinky (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Rivaroxabán má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hlásili sa nežiaduce reakcie ako synkopa (frekvencia: menej časté) a závrat (frekvencia: časté) (pozri časť 4.8). Pacienti pociťujúci tieto nežiaduce reakcie nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnosť rivaroxabánu sa hodnotila v trinástich pivotných skúšaniach fázy III (Tabuľka 1).

Celkovo bolo 69 608 dospelých pacientov v devätnástich štúdiách fázy II a 412 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách fázy II a jednej fázy III vystavených rivaroxabanu.

Tabuľka 1: Počet sledovaných pacientov, celková denná dávka a maximálna dĺžka liečby v skúšaniach fázy III u dospelých a pediatrických pacientov

Indikácia	Počet pacientov*	Celková denná dávka	Maximálna dĺžka liečby
Prevenia venózneho trombembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu	6 097	10 mg	39 dní
Prevenia VTE u pacientov s interným ochorením	3 997	10 mg	39 dní

Liečba hlbkej žilovej trombózy (DVT), pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PE	6 790	1-21. deň: 30 mg 22. deň a nasledujúce: 20 mg <u>Po najmenej 6 mesiacoch: 10 mg alebo 20 mg</u>	21 mesiacov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	329	Dávka upravená podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie podobnej expozície, ako sa pozoruje u dospelých liečených na DVT s 20 mg rivaroxabanu raz denne	12 mesiacov
Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	7 750	20 mg	41 mesiacov
Prevencia aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu (<i>acute coronary syndrome, ACS</i>)	10 225	5 mg alebo 10 mg, resp., súbežne užívaných s ASA alebo ASA spolu s klopidogrelom alebo tiklopidínom	31 mesiacov
Prevencia arterotrombotických príhod u pacientov s ochorením koronárnych artérií (<i>coronary artery disease, CAD</i>)/ ochorením periférnych artérií (<i>peripheral artery disease, PAD</i>)	18 244	5 mg spolu s ASA alebo 10 mg samostatne	47 mesiacov
	3 256**	5 mg spolu s ASA	42 mesiacov

*Pacienti vystavení minimálne jednej dávke rivaroxabánu

**Zo štúdie VOYAGER PAD

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich rivaroxabán boli krvácania (pozri časť 4.4 a „Popis vybraných nežiaducich účinkov“ nižšie) (Tabuľka 2). Najčastejšie hlásenými krvácami boli epistaxa (4,5 %) a krvácanie do gastrointestinálneho traktu (3,8 %).

Tabuľka 2: Frekvencia výskytu krvácania* a anémie u pacientov liečených rivaroxabánom v rámci všetkých ukončených štúdií fázy III u dospelých a pediatrických pacientov

Indikácia	Akkoľvek krvácanie	Anémia
Prevencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na	6,8 % pacientov	5,9 % pacientov

nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu		
Prevenca venózneho tromboembolizmu u pacientov s interným ochorením	12,6 % pacientov	2,1% pacientov
Liečba a prevencia rekurencie DVT a PE	23 % pacientov	1,6 % pacientov
Liečba VTE a prevencia rekurencie VTE u novorodencov narodených v plánovanom termíne a detí mladších ako 18 rokov po začatí štandardnej antikoagulačnej liečby	39,5 % pacientov	4,6 % pacientov
Prevenca cievnej mozgovej príhody a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení	28 za 100 pacientorokov	2,5 za 100 pacientorokov
Prevenca aterotrombotických príhod u pacientov po prekonaní ACS	22 za 100 pacientorokov	1,4 za 100 pacientorokov
Prevenca aterotrombotických príhod u pacientov s CAD/PAD	6,7 za 100 pacientorokov	0,15 za 100 pacientorokov**
	8,38 za 100 pacientorokov	0,74 za 100 pacientorokov***

* Pri všetkých štúdiách s rivaroxabánom sa zhromažďujú, hlásia a posudzujú všetky krvácavé príhody.

** V štúdiu COMPASS bol nízky výskyt anémie z dôvodu použitia selektívneho prístupu k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí.

*** Uplatnil sa selektívny prístup pri zbere nežiaducich udalostí

zo štúdie VOYAGER PAD

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií hlásených pri rivaroxabáne u dospelých a pediatrických pacientov sú zhrnuté nižšie v Tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov (podľa MedDRA) a podľa frekvencie.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3: Všetky hlásené nežiaduce reakcie u dospelých pacientov v klinických štúdiách fázy III alebo po uvedení lieku na trh* a v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdiu fázy III u pediatrických pacientov

<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>	<i>Veľmi zriedkavé</i>	<i>Neznáme</i>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				
anémia (vrátane príslušných laboratórnych parametrov)	trombocytóza (vrátane zvýšeného počtu trombocytov) ^A , trombocytopéni a			
<i>Poruchy imunitného systému</i>				

	alergická reakcia, alergická dermatitída, angioedém a alergický edém		anafylaktická reakcia, vrátane anafylaktického šoku	
Poruchy nervového systému				
závrat, bolesť hlavy	cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa			
Poruchy oka				
krvácanie do oka (vrátane konjunktiválnej hemorágie)				
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				
	tachykardia			
Poruchy ciev				
hypotenzia, hematóm				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
krvácanie z nosa, hemoptýza				
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
krvácania z d'asien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu (vrátane krvácania z konečníka), bolesť brucha a bolesť v gastrointestinálnom trakte, dyspepsia, nauzea, zápcha ^A , hnačka, vracanie ^A	sucho v ústach			
Poruchy pečene a žľových ciest				
zvýšené transaminázy	porucha funkcie pečene, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi ^A , zvýšená GGT ^A	žltáčka, zvýšený konjugovaný bilirubín (so súčasným zvýšením ALT alebo bez neho), cholestáza, hepatitída (vrátane hepatocelulárneho poškodenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
pruritus (vrátane menej častých prípadov generalizovaného pruritu), vyrážka,	žihľavka		Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza,	

ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie			DRESS syndróm	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
bolesť v končatinách ^A	hemartróza	svalová hemorágia		syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní
Poruchy obličiek a močových ciest				
krvácanie do urogenitálneho traktu (vrátane hematúrie a menorágie ^B), porucha funkcie obličiek (vrátane zvýšeného kreatinínu v krvi, zvýšenej močoviny v krvi) ^A				zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
horúčka ^A , periférny edém, znížená celková sila a energia (vrátane únavy a asténie)	pocit choroby (vrátane nevoľnosti)	lokalizovaný edém ^A		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
	zvýšená LDH ^A , zvýšená lipáza ^A , zvýšená amyláza ^A			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu				
postprocedurálna hemorágia (vrátane pooperačnej anémie a hemorágie z rany), kontúzia, mokvanie rany ^A		cievne pseudoaneuryzmy ^C		

A: pozorované pri prevencii VTE u dospelých pacientov podstupujúcich elektívny chirurgický zákrok na nahradenie bedrového a kolenného kĺbu

B: pozorované pri liečbe DVT, PE a prevencii rekurencie ako veľmi časté u žien < 55 rokov

C: pozorované ako menej časté pri prevencii aterosklerotických príhod u pacientov po ACS (po perkutánnej koronárnej intervencii)

* Použil sa vopred špecifikovaný selektívny prístup k zhromažďovaniu nežiaducich udalostí vo vybraných štúdiách fázy III. Výskyt nežiaducich reakcií sa nezvýšil a nebola zistená žiadna nová nežiaduca reakcia na liek po analýze týchto štúdií.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Vzhľadom na farmakologický mechanizmus účinku sa môže použitie rivaroxabánu spájať so zvýšeným rizikom skrytého alebo zjavného krvácania z akéhokoľvek tkaniva alebo orgánu, čo môže mať za následok posthemoragickú anémiu. Prejavy, príznaky a závažnosť (vrátane fatálnych následkov) sa budú líšiť podľa lokalizácie a stupňa alebo rozsahu krvácania a/alebo anémie (pozri časť 4.9 „Manažment krvácania“). V klinických skúšaní sa počas dlhodobej liečby rivaroxabánom v

porovnaní s liečbou VKA častejšie pozorovalo krvácanie zo slizníc (napr. krvácanie z nosa, z ďasien, do tráviaceho traktu, urogenitálne, vrátane abnormálneho vaginálneho alebo zvýšeného menštruačného krvácania) a anémia. A preto, okrem dostatočného klinického sledovania, je vhodné zvážiť vyšetrenie laboratórných testov na hemoglobín/hematokrit, ktoré môžu byť prínosné pri detekcii skrytého krvácania a kvantifikácii klinického významu zjavného krvácania. Riziko krvácania sa môže v určitých skupinách pacientov zvýšiť, napr. u pacientov s nekontrolovanou ťažkou arteriálnou hypertenziou a/alebo súbežnou liečbou ovplyvňujúcou hemostázu (pozri „Riziko hemorágie“ v časti 4.4). Menštruačné krvácanie môže byť silnejšie a/alebo predĺžené. Krvácaivé komplikácie sa môžu prejavovať ako slabosť, bledosť, závrat, bolesť hlavy alebo neobjasnený opuch, dyspnoe a neobjasnený šok. V niektorých prípadoch sa ako následok anémie pozorovali, príznaky srdcovej ischémie, ako je bolesť na hrudi alebo angina pectoris.

Z dôvodu hypoperfúzie sa po rivaroxabáne hlásili známe sekundárne komplikácie závažného krvácania, ako je syndróm kompartmentu a zlyhanie obličiek. Možnosť hemorágie sa má preto zvážiť pri hodnotení stavu pacienta, ktorý dostáva ktorúkoľvek antikoagulačnú liečbu.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti u detí a dospelých je založené na údajoch o bezpečnosti z dvoch otvorených aktívnych kontrolovaných štúdií fázy II a jednej fázy III u pediatrických pacientov vo veku od narodenia do menej ako 18 rokov. Zistenia o bezpečnosti boli vo všeobecnosti podobné medzi rivaroxabanom a komparátorom v rôznych pediatrických vekových skupinách. Celkový bezpečnostný profil u 412 detí a dospelých liečených rivaroxabanom bol podobný profilu pozorovanému v dospeljej populácii a konzistentný vo všetkých vekových podskupinách, hoci hodnotenie je obmedzené malým počtom pacientov.

U pediatrických pacientov bola bolesť hlavy (veľmi častá, 16, 7%), horúčka (veľmi častá, 11, 7%), epistaxa (veľmi častá, 11, 2%), vracanie (veľmi časté, 10, 7%), tachykardia (častá, 1, 5%), zvýšenie bilirubínu (časté, 1, 5%) a zvýšenie konjugovaného bilirubínu (uncom- mon, 0, 7%) hlásené častejšie v porovnaní s dospelými. V súlade s dospelou populáciou sa menorágia pozorovala u 6, 6% (častých) dospelých žien po menarche. Trombocytopenia pozorovaná v postmarketingovej skúsenosti u dospeljej populácie bola častá (4, 6%) v pediatrických klinických štúdiách. Nežiaduce reakcie na liek u pediatrických pacientov boli primárne mierne až stredne závažné.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Hlásili sa zriedkavé prípady predávkovania až do 1 960 mg. V prípade predávkovania je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli krvácaivým komplikáciám alebo iným nežiaducim účinkom (pozri časť „Manažment krvácania“). K dispozícii sú dostupné iba obmedzené údaje u detí. Z dôvodu obmedzenej absorpcie sa pri supratherapeutických dávkach 50 mg rivaroxabánu alebo vyšších očakáva maximálny účinok bez ďalšieho zvyšovania priemernej plazmatickej expozície.

Dostupná je špecifická reverzná látka (andexanet alfa) antagonizujúca farmakodynamický účinok rivaroxabánu pre dospelých ale nie je zavedené u detí (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre andexanet alfa).

V prípade predávkovania rivaroxabánom možno zvážiť použitie aktívneho uhlia na zníženie absorpcie.

Manažment krvácania

Ak u pacienta, ktorý užíva rivaroxabán nastane krvácaivá komplikácia, nasledujúce podanie dávky rivaroxabánu sa má posunúť alebo sa má prerušiť liečba, podľa toho, čo je vhodnejšie. Rivaroxabán má polčas približne 5 až 13 hodín u dospelých. Biologický polčas u detí je odhadnutý pomocou populačného farmakokinetického (popPK) modelovania, prístupy sú kratšie (pozri časť 5.2). Manažment má byť individuálny podľa závažnosti a lokalizácie krvácania. Ak je to potrebné, má sa použiť vhodná symptomatická liečba, ako je mechanická kompresia (napr. pri silnom krvácaní z nosa),

chirurgická hemostáza s postupmi na kontrolu krvácania, náhrada tekutín a hemodynamická podpora, krvné prípravky (erytrocytové masy alebo čerstvá zmrazená plazma, v závislosti od pridruženej anémie alebo koagulopatie) alebo trombocyty.

Ak krvácanie nemožno kontrolovať vyššie uvedenými opatreniami, možno zvážiť buď podanie špecifickej reverznej látky inhibítora faktora Xa (andexanet alfa), ktorá antagonizuje farmakodynamický účinok rivaroxabánu alebo špecifickej prokoagulačnej reverznej látky, ako je koncentrát protrombínového komplexu (PCC), aktivovaný koncentrát protrombínového komplexu (APCC) alebo rekombinantný faktor VIIa (r-FVIIa). V súčasnosti sú však veľmi obmedzené klinické skúsenosti s použitím týchto látok u dospelých pacientov a detí, ktorí užívajú rivaroxabán. Odporúčania sa zakladajú aj na obmedzených predklinických údajoch. Možno zvážiť opakované podávanie rekombinantného faktora VIIa a titrovať ho v závislosti od zlepšovania krvácania. V prípade závažného krvácania je podľa možnosti potrebné zvážiť konzultáciu s miestnym odborníkom na koaguláciu (pozri časť 5.1).

Nepredpokladá sa, že by protamínium-sulfát a vitamín K ovplyvňovali antikoagulačnú aktivitu rivaroxabánu. U dospelých jedincov užívajúcich rivaroxabán sú len obmedzené skúsenosti s používaním kyseliny tranexámovej a nie sú žiadne skúsenosti s kyselinou aminokaprónovou a aprotinínom. Neexistujú skúsenosti s použitím týchto látok u detí užívajúcich rivaroxabán. Neexistujú žiadne vedecké zdôvodnenia prínosu ani skúsenosti s použitím systémového hemostatika dezmpresínu u osôb užívajúcich rivaroxabán. V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotiká, priame inhibítory faktora Xa, ATC kód: B01AF01

Mechanizmus účinku

Rivaroxabán je vysoko selektívny priamy inhibítor faktora Xa s perorálnou biologickou dostupnosťou. Inhibíciou faktora Xa sa preruší vnútorná a vonkajšia cesta kaskády zrážania krvi, čím sa inhibuje tvorba trombínu aj vznik trombu. Rivaroxabán neinhibuje trombín (aktivovaný faktor II) a nedokázali sa žiadne účinky na trombocyty.

Farmakodynamické účinky

U ľudí sa pozorovala inhibícia aktivity faktora Xa závislá od dávky. Rivaroxabán ovplyvňuje protrombínový čas (PT) spôsobom závislým od dávky v značnej korelácii s plazmatickými koncentraciami (r hodnota sa rovná 0,98), ak sa na analýzu použije Neoplastin. Iné reagenty budú poskytovať odlišné výsledky.

Hodnota PT sa má vyjadriť v sekundách, pretože INR (Medzinárodný normalizovaný pomer) je kalibrovaný a validovaný len na kumaríny a nemožno ho použiť pre žiadne iné antikoagulanty.

U pacientov, ktorí užívajú rivaroxabán na liečbu DVT a PE a na prevenciu rekurencie 5/95 percentilu malo PT (Neoplastin) 2-4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 17 do 32 s po podaní 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne a od 15 do 30 s po podaní 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne. Najnižšie hodnoty (8-16 h po užití tablety) 5/95 percentilu sa pri podaní 15 mg dvakrát denne pohybovali v rozsahu od 14 do 24 s, a pri podaní 20 mg jedenkrát denne (18-30 h po užití tablety) v rozsahu od 13 do 20 s.

U pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí užívajú rivaroxabán na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie, 5/95 percentilu malo PT (Neoplastin) 1- 4 hodiny po užití tablety (t.j. v čase maximálneho účinku) v rozsahu od 14 do 40 s u pacientov liečených 20 mg jedenkrát denne a u pacientov so stredne závažnou poruchou obličiek liečených 15 mg jedenkrát denne

sa pohybovalo v rozsahu od 10 do 50 s. Najnižšie hodnoty (16-36 h po užití tablety) 5/95 percentilu sa u pacientov liečených dávkou 20 mg jedenkrát denne pohybovali v rozsahu od 12 do 26 s a u pacientov so stredne závažnou poruchou obličiek liečených dávkou 15 mg jedenkrát denne sa pohybovali v rozsahu od 12 do 26 s.

V klinickom farmakologickom skúšaní reverzie farmakodynamiky rivaroxabánu boli u dospelých zdravých osôb (n= 22) hodnotené účinky jednorazových dávok (50 IU/kg) u dvoch rozdielnych typov koncentrátov protrombínového komplexu (PCC), trojfaktorového PCC (Faktory II, IX a X) a štvorfaktorového PCC (Faktory II, VII, IX a X). Trojfaktorový PCC znižoval stredné hodnoty PT Neoplastinu o približne 1 sekundu počas 30 minút v porovnaní so znížením o približne 3,5 sekundy pozorovaným u štvorfaktorového PCC. Naopak, celkový vplyv na reverzné zmeny tvorby endogénneho trombínu bol výraznejší a rýchlejší u trojfaktorového PCC ako u štvorfaktorového PCC (pozri časť 4.9).

Aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) a HepTest sú tiež predĺžené v závislosti od dávky, avšak sa neodporúčajú na hodnotenie farmakodynamického účinku rivaroxabánu. Počas liečby rivaroxabánom nie je potrebné v bežnej klinickej praxi monitorovať parametre zrážavosti. Avšak, ak je to klinicky indikované, hladiny rivaroxabánu možno zmerať pomocou kalibrovaných kvantitatívnych testov pre anti-faktor Xa (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

PT (neoplastínové činidlo), aPTT a anti-Xa test (s kalibrovaným kvantitatívnym testom) vykazujú úzku koreláciu s plazmatickými koncentraciami u detí. Korelácia medzi anti-Xa a plazmatickými koncentraciami je lineárna so sklonom blízkym 1. Môžu sa vyskytnúť individuálne rozdiely s vyššími alebo nižšími hodnotami anti-Xa v porovnaní so zodpovedajúcimi plazmatickými koncentraciami. Počas klinickej liečby rivaroxabánom nie je potrebné rutinné monitorovanie parametrov koagulácie. Ak je to však klinicky indikované, koncentrácie rivaroxabánu sa môžu merať kalibrovanými kvantitatívnymi antifaktorovými testami Xa v mcg/l (pozri tabuľku 13 v časti 5.2 pre rozsahy pozorovaných plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí). Dolná hranica kvantifikácie sa musí zväziť, ak sa anti-Xa test používa na kvantifikáciu plazmatických koncentrácií rivaroxabánu u detí. Nebola stanovená žiadna prahová hodnota účinnosti alebo bezpečnostných udalostí.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na preukázanie účinnosti rivaroxabánu v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení. V pivotnom dvojito-zaslepenom skúšaní ROCKET AF bolo 14 264 pacientov zaradených buď na liečbu rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30- 49 ml/min) alebo na liečbu warfarínom titrovaným na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0). Medián času liečby bol 19 mesiacov a celkové trvanie liečby bolo až do 41 mesiacov. 34,9 % pacientov sa liečilo kyselinou acetylsalicylovou a 11,4 % sa liečilo antiarytmikami triedy III vrátane amiodarónu.

V porovnaní s warfarínom vykazoval rivaroxabán noninferioritu pre primárny združený koncový ukazovateľ pri cievnej mozgovej príhode a systémovej embolizácii nepostihujúcej CNS. V populácii pacientov podľa protokolu sa počas liečby vyskytla cievna mozgová príhoda alebo systémová embólia, vyskytla u 188 pacientov liečených rivaroxabánom (1,71 % za rok) a u 241 liečených warfarínom (2,16 % za rok) (HR 0,79, 95 % IS, 0,66 až 0,96, $p < 0,001$ pre noninferioritu). Zo všetkých randomizovaných pacientov analyzovaných podľa ITT, sa primárne príhody vyskytli u 269 pacientov užívajúcich rivaroxabán (2,12 % za rok) a u 306 užívajúcich warfarín (2,42 % za rok) (HR 0,88, 95 % IS, 0,74 -1,03, $P < 0,001$ pre noninferioritu, $P = 0,117$ pre superioritu). Výsledky pre sekundárne koncové ukazovatele sa sledovali v hierarchickom poradí v ITT analýze a sú zobrazené v Tabuľke 4.

U pacientov warfarínovej skupiny sa INR hodnoty nachádzali v terapeutickom rozmedzí (2,0-3,0) v priemere 55 % času (medián, 58 %; medzikvartilové rozpätie, 43-71). Účinok rivaroxabánu sa neodlišoval v rámci úrovne TTR centra (čas v cieľovom INR rozmedzí 2,0-3,0) v rovnako veľkých kvartiloch ($p=0,74$ na interakciu). V rámci najvyššieho kvartilu podľa centra, miera pomeru rizika u rivaroxabánu v porovnaní s warfarínom bola 0,74 (95 % IS, 0,49-1,12).

Miera výskytu základného ukazovateľa bezpečnosti (závažné a nezávažné klinicky relevantné udalosti krvácania) bola podobná pre obe liečené skupiny (pozri Tabuľku 5).

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti z ROCKET AF fázy III

Populácia v skúšaní	ITT analýzy účinnosti u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení		
Dávkovanie pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)	HR(95 % IS) p- hodnota, test superiority
	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	
Cievna mozgová príhoda a systémová embolizácia nepostihujúca CNS	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS a vaskulárna smrť	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia nepostihujúca CNS, vaskulárna smrť a infarkt myokardu	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Cievna mozgová príhoda	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Systémová embolizácia nepostihujúca CNS	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,421,32) 0,308
Infarkt myokardu	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabuľka 5: Výsledky bezpečnosti z ROCKET AF fázy III

Populácia v skúšaní	Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení ^a		
Dávka pri liečbe	rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne (15 mg jedenkrát denne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek)	warfarín titrovaný na cieľovú hodnotu INR 2,5 (terapeutický rozsah 2,0 až 3,0)	HR (95 % IS) p- hodnota

	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	Výskyt príhod (100 pacientorokov)	
Závažné a nezávažné klinicky významné krvácavé príhody	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Závažné krvácavé príhody	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Smrť z dôvodu krvácania*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Krvácanie do kritických orgánov*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniálne krvácanie*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Pokles hemoglobínu*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Transfúzia 2 alebo viacerých jednotiek erytrocytovej masy alebo celej krvi*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Nezávažné klinicky významné krvácavé príhody	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Všetky príčiny smrti	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

^{a)} Populácia, u ktorej sa sledovala bezpečnosť počas liečby

* Nominálne významné

Okrem klinického skúšania fázy III ROCKET AF bolo uskutočnené prospektívne, jednoramenné, postregistračné, neintervenčné, otvorené, kohortové klinické skúšanie (XANTUS) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich tromboembolické príhody a závažné krvácania u 6 785 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie mimo centrálného nervového systému (CNS) v klinickej praxi. V skúšaní XANTUS bolo priemerné CHADS2 a HAS-BLED skóre 2,0 v porovnaní s priemerným CHADS2 a HAS-BLED skóre 3,5 a 2,8 v klinickom skúšaní ROCKET AF. Závažného krvácanie sa vyskytlo u 2,1 prípadov na 100 pacientorokov. Fatálne krvácanie bolo hlásené u 0,2 prípadov na 100 pacientorokov a intrakraniálne krvácanie u 0,4 prípadov na 100 pacientorokov. Cievna mozgová príhoda alebo systémová embolizácia mimo CNS boli hlásené u 0,8 prípadov na 100 pacientorokov. Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

Pacienti podstupujúci kardioverziu

U 1 504 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí mali naplánovanú na kardioverziu (bez predchádzajúcej liečby perorálnymi antikoagulanciami alebo predliečení) sa uskutočnilo prospektívne, randomizované, otvorené, multicentrické, exploratívne skúšanie (X-VERT) so zaslepeným hodnotením koncových ukazovateľov, porovnávajúce rivaroxabán s upravenou dávkou VKA (randomizované v pomere 2:1) v prevencii kardiovaskulárnych príhod. Sledovali sa buď kardioverzia riadená transezofágovou echokardiografiou (1-5 dní liečby) alebo konvenčná kardioverzia (najmenej tri týždne liečby). Primárny ukazovateľ účinnosti (všetky cievne mozgové príhody, tranzitórny ischemický atak, systémová embolizácia mimo CNS, infarkt myokardu (MI) a

úmrtie z kardiovaskulárnej príčiny) nastal u 5 (0,5 %) pacientov užívajúcich rivaroxabán (n= 978) a u 5 (1,0 %) pacientov užívajúcich VKA (n= 492; RR 0,50; 95 % IS 0,15-1,73; modifikovaná ITT populácia). Základný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácanie) sa vyskytol u 6 (0,6 %) pacientov užívajúcich rivaroxabán (n= 988) a u 4 (0,8 %) pacientov užívajúcich VKA (n= 499), (RR 0,76; 95 % IS 0,21-2,67; populácia pre hodnotenie bezpečnosti). Toto exploratívne skúšanie preukázalo porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť medzi skupinami s rivaroxabánom a VKA v prípade kardioverzie.

Pacienti s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstupujú PCI so zavedením stentu

Randomizované, otvorené multicentrické klinické skúšanie (PIONEER AF-PCI) sa uskutočnilo u 2 124 pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu z dôvodu primárneho aterosklerotického ochorenia s cieľom porovnať bezpečnosť dvoch liečebných režimov s rivaroxabánom a jedného s VKA. Pacienti boli náhodne zaradení v pomere 1:1:1 na celkovo 12-mesačnú liečbu. Pacienti s cievnou mozgovou príhodou alebo tranzitórnym ischemickým atakom v anamnéze boli vylúčení.

Skupina 1 dostávala 15 mg rivaroxabánu jedenkrát denne (10 mg jedenkrát denne u pacientov s klírensom kreatinínu 30- 49 ml/min) súběžne s inhibítorom P2Y12. Skupina 2 dostávala 2,5 mg rivaroxabánu dvakrát denne súběžne s DAPT (duálna antiagregačná liečba, t.j. klopidogrel 75 mg [alebo alternatívny inhibítor P2Y12] spolu s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej [ASA]) po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo podávanie 15 mg rivaroxabánu (alebo 10 mg u pacientov s klírensom kreatinínu 30-49 ml/min) jedenkrát denne spolu s nízkou dávkou ASA. Skupina 3 dostávala upravenú dávku VKA spolu s DAPT po dobu 1, 6 alebo 12 mesiacov, po ktorých nasledovalo podávanie upravenej dávky VKA spolu s nízkou dávkou ASA.

Výskyt udalostí primárneho bezpečnostného koncového ukazovateľa, klinicky významných krvácajúcich príhod, nastal u 109 subjektov (15,7 %) v skupine 1, u 117 subjektov (16,6 %) v skupine 2 a u 167 subjektov (24,0 %) v skupine 3 (HR 0,59; 0,47-0,76, $p < 0,001$ a HR 0,63, 95 % IS, 0,50-0,80, $p < 0,001$). Výskyt udalostí sekundárneho koncového ukazovateľa (zložený z kardiovaskulárnej príhody, CV úmrtia, MI alebo cievnej mozgovej príhody) nastal u 41 subjektov (5,9 %) v skupine 1, 36 subjektov (5,1 %) v skupine 2 a 36 subjektov (5,2 %) v skupine 3. Každý z liečebných režimov rivaroxabánu preukázal významné zníženie rizika klinicky významných krvácajúcich príhod v porovnaní s režimom VKA u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení, ktorí podstúpili PCI so zavedením stentu.

Hlavným cieľom klinického skúšania PIONEER AF-PCI bolo posúdiť bezpečnosť. Údaje o účinnosti (vrátane tromboembolických príhod) sú v tejto populácii obmedzené.

Liečba DVT, PE a prevencia rekurencie DVT a PE

Klinický program rivaroxabánu bol navrhnutý na demonštráciu účinnosti rivaroxabánu na začiatočnú a na pokračujúcu liečbu akútnej DVT a PE a na prevenciu rekurencie.

Celkovo sa skúmalo 12 800 pacientov v štyroch randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension a Einstein Choice) a navyše sa realizovala preddefinovaná súhrnná analýza skúšaní Einstein DVT a Einstein PE skúšaní. Celková kombinovaná dĺžka liečby vo všetkých skúšaniach bola až 21 mesiacov.

V skúšaní Einstein DVT sa skúmalo 3 449 pacientov s akútnou DVT na liečbu DVT a na prevenciu rekurencie DVT a PE (pacienti, ktorí mali symptomatickú PE boli zo skúšania vyradení). Dĺžka liečby bola až do 3, 6, 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúceho.

Na začiatočnú 3-týždňovú liečbu akútnej DVT sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

V skúšaní Einstein PE sa skúmalo 4 832 pacientov s akútnou PE zaradených do skúšania na liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE. Dĺžka liečby bola až do 3, 6, 12 mesiacov v závislosti od klinického posúdenia skúšajúcim. Ako začiatočná 3-týždňová liečba akútnej PE sa podávalo 15 mg rivaroxabánu dvakrát denne. Potom nasledovalo podávanie 20 mg rivaroxabánu jedenkrát denne.

V oboch skúšaní Einstein DVT a Einstein PE porovnávajúci liečebný režim pozostával z enoxaparínu, ktorý sa podával minimálne 5 dní v kombinácii s liečbou antagonistom vitamínu K, pokiaľ sa nedosiahlo terapeutické rozmedzie PT/INR ($\geq 2,0$). Liečba pokračovala antagonistom vitamínu K, ktorého dávka sa upravila tak, aby sa udržali hodnoty PT/INR v terapeutickom rozmedzí 2,0 až 3,0.

V skúšaní Einstein Extension sa skúmalo 1 197 pacientov s DVT alebo PE na prevenciu rekurencie DVT a PE. Dĺžka liečby bola predĺžená o dobu ďalších 6 alebo 12 mesiacov u pacientov, ktorí podstúpili 6 až 12 mesiacov liečby VTE v závislosti od klinického posúdenia skúšajúceho. Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne sa porovnávalo s placebom.

V skúšaní Einstein DVT, PE a Extension sa použili rovnaké preddefinované primárne a sekundárne ukazovatele účinnosti. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozitná rekurentná DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia. Sekundárny ukazovateľ účinnosti bol definovaný ako kompozitná rekurencia DVT, PE nekončiaca smrťou a mortalita zo všetkých príčin.

V skúšaní Einstein Choice sa u 3 396 pacientov s potvrdenou symptomatickou DVT a/alebo PE, ktorí ukončili 6-12-mesačnú antikoagulačnú liečbu, skúmala prevencia PE končiacej smrťou alebo symptomatickej rekurencie DVT alebo PE bez úmrtia. Pacienti s indikáciou pokračujúcej antikoagulačnej liečby s terapeutickými dávkami boli zo skúšania vyradení. Dĺžka liečby bola maximálne 12 mesiacov v závislosti od individuálneho dátumu randomizácie (medián: 351 dní). Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne a Rivaroxabán 10 mg jedenkrát denne sa porovnávali so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej jedenkrát denne. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurencia VTE definovaná ako kompozitná rekurentná DVT alebo PE končiaca smrťou alebo bez úmrtia.

V skúšaní Einstein DVT (pozri Tabuľku 6) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p < 0,0001$ (test noninferiority); pomer rizík (Hazard Ratio – HR): 0,680 (0,443 až 1,042), $p = 0,076$ (test superiority)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácanými príhodami) sa uvádzal v prospech rivaroxabánu s HR 0,67 ((95 % IS= 0,47- 0,95), nominálna hodnota $p = 0,027$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozpätia priemerne 60,3 % času pre priemerné trvanie liečby 189 dní a 55,4 %, 60,1 % a 62,8 % času v skupinách so zámerom terapie na 3, 6 a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 -3,0) v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($p = 0,932$ na interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centra bol HR pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom 0,69 (95 % IS: 0,35-1,35).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažných alebo klinicky významných nezávažných krvácaných príhod), ako aj sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácané príhody) boli v oboch liečebných skupinách podobné.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein DVT fázy III

Populácia v skúšaní	3 449 pacientov so symptomatickou akútnou hlbokou žilovou trombózou	
Dávka pri liečbe a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 731	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=1 718
Symptomatický rekurentný VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatická rekurentná PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatická rekurentná DVT	14	28 (1,6 %)

	(0,8 %)	
Symptomatická PE a DVT	1 (0,1 %)	0
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Závažné krvácavé príhody	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

b) Enoxaparín minimálne 5 dní, so súbežnou a následnou liečbou VKA

* $p < 0,0001$ (noninferiorita s vopred určeným HR 2,0); pomer rizík: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superiorita)

V skúšaní Einstein PE (pozri Tabuľku 7) rivaroxabán preukázal noninferioritu voči enoxaparínu/VKA v primárnom ukazovateli účinnosti ($p = 0,0026$ (test noninferiority); pomer rizík: 1,123 (0,749 - 1,684)). Vopred definovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácaými príhodami) sa zaznamenal v pomere rizík 0,849 ((95% IS: 0,633-1,139), nominálna p hodnota $p = 0,275$). Hodnoty INR sa nachádzali v rámci terapeutického rozmedzia v priemere 63% času pri priemernom trvaní liečby 215 dní a 57 %, 62 %, a 65 % času u skupín so zámerom dĺžky liečby 3, 6, a 12 mesiacov. V enoxaparín/VKA skupine nebol identifikovaný jasný vzťah medzi úrovňou priemerného TTR centra (čas v cieľovom INR rozpätí 2,0 -3,0), v rovnako veľkých terciloch a výskytom rekurentnej VTE ($p = 0,082$ pre interakciu). V rámci najvyššieho tercilu podľa centra, miera rizík pri rivaroxabáne v porovnaní s warfarínom bola 0,642 (95 % IS: 0,277-1,484).

Miera incidencie primárneho ukazovateľa bezpečnosti (klinicky závažných alebo nezávažných krvácaých príhod) bola mierne nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (10,3 % (249/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (11,4% (274/2 405)). Incidencia sekundárneho ukazovateľa bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bola nižšia v skupine liečenej rivaroxabánom (1,1 % (26/2 412)), ako v skupine liečenej enoxaparínom/VKA (2,2% (52/2 405)) s pomerom rizík 0,493 (95 % IS: 0,308 -0,789).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein PE fázy III

Populácia v skúšaní	4 832 pacientov so symptomatickou akútnou pľúcnou embóliou	
	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 419	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N=2 413
Symptomatický rekurentný VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatická rekurentná PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatická rekurentná DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatická PE a DVT	0	2 (<0,1%)
Smrteľná PE/Smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Závažné krvácavé príhody	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

- b) Enoxaparín minimálne 5 dní, so súbežnou a následnou liečbou VKA
* $p < 0,0026$ (noninferiorita s vopred určeným HR 2,0); HR 1,123 (0,749-1,684)

Bola uskutočnená vopred určená spoločná analýza výsledkov skúšaní Einstein DVT a PE (pozri Tabuľku 8).

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti a bezpečnosti zo spoločných analýz Einstein DVT a Einstein PE fázy III

Populácia v skúšaní	8 281 pacientov s akútnou symptomatickou hlbokou žilovou trombózou a pľúcnou embóliou	
Dávkovanie a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 3, 6 alebo 12 mesiacov N= 4 150	enoxaparín/VKA ^b 3, 6 alebo 12 mesiacov N= 4 131
Symptomatický rekurentný VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatická rekurentná PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatická rekurentná DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatická PE a DVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Smrteľná PE/Smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Závažné alebo klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Závažné krvácavé príhody	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

^{a)} Rivaroxabán 15 mg dvakrát denne počas 3 týždňov, po ktorých nasledovalo 20 mg jedenkrát denne

^{b)} Enoxaparín minimálne 5 dní, so súbežnou a následnou liečbou VKA

* $p < 0,0001$ (noninferiorita s vopred určeným HR 1,75); HR: 0,886 (0,661-1,186)

Vopred preddefinovaný čistý klinický prínos (primárny ukazovateľ účinnosti spolu so závažnými krvácaými príhodami) sa v súhrnnej analýze hlásili s HR 0,771 ((95 % IS: 0,614 -0,967), nominálna p hodnota $p = 0,0244$).

V skúšaní Einstein Extension (pozri Tabuľku 9) bol rivaroxabán superiórny voči placebo v primárnych a sekundárnych ukazovateľoch účinnosti. Pri primárnom ukazovateľovi bezpečnosti (závažných krvácaých príhodách) bol nevýznamný numericky vyšší pomer incidencie u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom. Sekundárny ukazovateľ bezpečnosti (závažné alebo klinicky relevantné nezávažné krvácavé príhody) ukázal vyšší výskyt u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Extension fázy III

Populácia v skúšaní	1 197 pacientov, ktorí pokračovali v liečbe a prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu	
Dávkovanie a dĺžka liečby	rivaroxabán ^a 6 alebo 12 mesiacov N= 602	Placebo 6 alebo 12 mesiacov N= 594
Symptomatický rekurentný VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatická rekurentná PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatická rekurentná DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)

Smrteľná PE/Smrť, pri ktorej nemožno vylúčiť PE	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Závažné krvácavé príhody	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxabán 20 mg jedenkrát denne

* $p < 0,0001$ (superiorita), HR 0,185 (0,087- 0,393)

V skúšaní Einstein Choice (pozri Tabuľku 10) boli rivaroxabán 20 mg aj 10 mg superiorne vo vzťahu k 100 mg kyseliny acetylsalicylovej v primárnom ukazovateli účinnosti. Hlavný ukazovateľ bezpečnosti (závažné krvácavé príhody) bol u pacientov liečených rivaroxabánom 20 mg a 10 mg jedenkrát denne v porovnaní so 100 mg kyseliny acetylsalicylovej podobný.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti a bezpečnosti z Einstein Choice fázy III

Populácia v skúšaní	3 396 pacientov, ktorí pokračovali v prevencii rekurencie venózneho tromboembolizmu		
Dávka liečby	rivaroxabán 20 mg od N= 1 107	rivaroxabán 10 mg od N= 1 127	ASA 100 mg od N= 1 131
Medián trvania liečby [medzikvartilový rozsah]	349 [189-362] dní	353 [190-362] dní	350 [186-362] dní
Symptomatický rekurentný VTE*	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatická rekurentná PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatická rekurentná DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Smrteľná PE/smrt', pri ktorej nemožno vylúčiť PE	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Symptomatický rekurentný VTE, MI, cievná mozgová príhoda alebo systémová embólia nepostihujúca CNS	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Závažné krvácavé príhody	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinicky významné nezávažné krvácavé príhody	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatický rekurentný VTE alebo závažné krvácanie (čistý klinický prínos)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superiorita) rivaroxabán 20 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,34 (0,20 – 0,59)

** $p < 0,001$ (superiorita) rivaroxabán 10 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,26 (0,14 – 0,47)

⁺ Rivaroxabán 20 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,44 (0,27 – 0,71), $p= 0,0009$ (nominálna hodnota)

⁺⁺ Rivaroxabán 10 mg od oproti ASA 100 mg od; HR=0,32 (0,18 – 0,55), $p < 0,0001$
(nominálna hodnota)

Okrem klinického skúšania fázy III programu EINSTEIN bolo uskutočnené prospektívne, neintervénčné, otvorené kohortové klinické skúšanie (XALIA) s centrálnym vyhodnocovaním sledovaných ukazovateľov zahŕňajúcich rekurentný venózný tromboembolizmus, závažné krvácanie a úmrtie. Zaradených bolo 5 142 pacientov s akútnou hlbokou žilovou trombózou za účelom posúdenia dlhodobej bezpečnosti rivaroxabánu v porovnaní so štandardnou antikoagulačnou terapiou v klinickej praxi. Pomer závažného krvácania, rekurentného venózneho tromboembolizmu a celkovej mortality bol v skupine s rivaroxabánom 0,7 %, 1,4 % a 0,5 %, v uvedenom poradí. Vo vstupných charakteristikách pacientov boli rozdiely vrátane veku, výskytu nádorových ochorení a obličkovej nedostatočnosti. Napriek tomu, že na úpravu získaných východiskových rozdielov bola použitá vopred určená analýza so stratifikáciou podľa „propensity score“, reziduálne skresľujúce faktory môžu tieto výsledky ovplyvniť. Upravené pomery rizík porovnávajúce rivaroxabán a štandardnú liečbu boli pri závažnom krvácaní 0,77 (95 % IS 0,40-1,50), rekurentnom venóznom tromboembolizme 0,91 (95 % IS 0,54-1,54) a úmrtí zo všetkých príčin 0,51 (95 % IS 0,24-1,07). Tieto pozorovania z klinickej praxe sú v súlade s potvrdeným bezpečnostným profilom pri tejto indikácii.

Pediatrická populácia

Liečba VTE a prevencia recidívy VTE u pediatrických pacientov

Celkovo 727 detí s potvrdenou akútnou VTE, z ktorých 528 dostalo rivaroxaban, sa skúmalo v 6 otvorených multicentrických pediatrických štúdiách. Dávkovanie upravené o telesnú hmotnosť u pacientov od narodenia do menej ako 18 rokov viedlo k expozícii rivaroxabanu podobnej expozícii pozorovanej u dospelých pacientov s DVT liečených rivaroxabanom 20 mg jedenkrát denne, ako sa potvrdilo v štúdií fázy III (pozri časť 5. 2).

Štúdia EINSTEIN Junior fázy III bola randomizovaná, aktívne kontrolovaná, otvorená multicentrická klinická štúdia u 500 pediatrických pacientov (vo veku od narodenia do < 18 rokov) s potvrdenou akútnou VTE.

Bolo tam 276 detí vo veku od 12 do < 18 rokov, 101 detí vo veku od 6 do < 12 rokov, 69 detí vo veku od 2 do < 6 rokov a 54 detí vo veku < 2 roky.

Index VTE bol klasifikovaný buď ako VTE súvisiaca s centrálnym venóznym katétrom (CVC-VTE; 90/335 pacientov v skupine s rivaroxabanom, 37/165 pacientov v porovnávacej skupine), mozgové žily a trombózy dutín (CVST; 74/335 pacientov v skupine s rivaroxabanom, 43/165 pacientov v porovnávacej skupine) a všetkých ostatných vrátane DVT a PE (non-CVC-VTE; 171/335 pacientov v skupine s rivaroxabanom, 84/165 pacientov v porovnávacej skupine). Najčastejšou prezentáciou indexovej trombózy u detí vo veku od 12 do < 18 rokov bola non-CVC-VTE v 211 (76,4 %); u detí vo veku od 6 do < 12 rokov a vo veku od 2 do < 6 rokov bol CVST u 48 (47,5 %) a u 35 (50,7 %), resp. a u detí vo veku < 2 roky bola CVC-VTE u 37 (68,5 %). V skupine s rivaroxabanom neboli žiadne deti < 6 mesiacov s CVST. 22 pacientov s CVST malo infekciu CNS (13 pacientov v skupine s rivaroxabanom a 9 pacientov v porovnávacej skupine).

VTE bola vyvolaná pretrvávajúcimi, prechodnými alebo pretrvávajúcimi a prechodnými rizikovými faktormi u 438 (87, 6 %) detí.

Pacienti dostávali počiatočnú liečbu terapeutickými dávkami UFH, LMWH alebo fondaparínu najmenej 5 dní a boli randomizovaní v pomere 2: 1, aby dostávali buď dávky rivaroxabanu upravené o telesnú hmotnosť, alebo porovnávaciu skupinu (heparíny, VKA) počas hlavnej štúdie liečby 3 mesiace (1 mesiac u detí < 2 roky s CVC- VTE). Na konci hlavného obdobia liečby štúdie sa diagnostický zobrazovací test, ktorý bol získaný na začiatku liečby, opakoval, ak je to klinicky uskutočniteľné. Štúdie liečby by sa mohla v tomto bode zastaviť alebo podľa uváženia skúšajúceho pokračovala celkovo až 12 mesiacov (u detí < 2 roky s CVC- VTE do 3 mesiacov).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola symptomatická rekurentná VTE. Primárny výsledok bezpečnosti bol zložený z veľkého krvácania a klinicky relevantného nefiezdneho krvácania (CRNMB). Všetky výsledky účinnosti a bezpečnosti boli centrálné posúdené nezávislým výborom, ktorý bol zaslepený na pridelenie liečby. Výsledky účinnosti a bezpečnosti sú uvedené v tabuľkách 11 a 12 nižšie.

Rekurentná VTE sa vyskytla v skupine s rivaroxabanom u 4 z 335 pacientov a v porovnávacej skupine u 5 zo 165 pacientov. Kompozit závažného krvácania a CRNMB bol hlásený u 10 z 329 pacientov (3 %) liečených rivaroxabanom a u 3 zo 162 pacientov (1,9 %) liečených komparátorom. Čistý klinický prínos (symptomatická rekurentná VTE plus závažné krvácaivé príhody) bol hlásený v skupine s rivaroxabanom u 4 z 335 pacientov a v porovnávacej skupine u 7 zo 165 pacientov. Normalizácia zaťaženia trombusom pri opakovanom zobrazovaní sa vyskytla u 128 z 335 pacientov s liečbou rivaroxabanom a u 43 zo 165 pacientov v porovnávacej skupine. Tieto zistenia boli vo všeobecnosti podobné medzi vekovými skupinami. V skupine s rivaroxabanom bolo 119 (36,2 %) detí s krvácaním vznikajúcim pri liečbe a 45 (27,8 %) detí v porovnávacej skupine.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti na koci hlavného obdobia liečba

Udalosť	rivaroxaban N=355*	komparátor N=165*
Rekurentná VTE* (primárny ukazovateľ účinnosti)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % - 6,6 %)
Symptomatická rekurentná PE + asymptomatické zhoršenie alebo zopakovanie	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Symptomatická rekurentná DVT + asymptomatické zhoršenie alebo opakovnaé zobrazenie	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Normalizácia na opakovanom zobrazení	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % - 33,0 %)
Symptomatická rekurentná DVT + veľké krvácanie	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % - 8,4 %)
Fatána alebo nefatálna pľúcna embólia	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS= celé analyzáčné sety, všetky deti boli randomizované

Tabuľka 12: Výsledky bezpečnosti na koci hlavného obdobia liečba

Udalosť	rivaroxaban N=355*	komparátor N=165*
Významné krvácanie + CRNMB (primárny ukazovateľ bezpečnosti)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % - 5,3 %)
Významné krvácanie	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % - 4,3 %)
Žiadna liečba- akútne krvácanie	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

* SAF= safety analysis set, všetky deti boli randomizované a dostávali najmenej 1 dávku skúmaného lieku.

Profil účinnosti a bezpečnosti rivaroxabanu bol vo veľkej miere podobný medzi pediatrickou populáciou VTE a dospelou populáciou DVT/PE, avšak podiel jedincov s akýmkoľvek krvácaním bol vyšší v pediatickej populácii VTE v porovnaní s populáciou dospelých DVT/PE.

Pacienti s vysokým rizikom trojito pozitívneho antifosfolipidového syndrómu

V randomizovanej, otvorenej, multicentrickej klinickej štúdií sponzorovanej skúšajúcim so zaslepeným záverečným posudzovaním bol rivaroxabán porovnávaný s warfarínom u pacientov s trombózou v anamnéze, u ktorých bol diagnostikovaný antifosfolipidový syndróm a ktorí majú vysoké riziko výskytu tromboembolických udalostí (pacienti pozitívni na všetky 3 antifosfolipidové testy: lupus antikoagulans, antikardiolipínové protilátky a protilátky proti beta-2-glykoproteínu I). Skúšanie bolo predčasne ukončené po zaradení 120 pacientov z dôvodu nárastu udalostí u pacientov v skupine s rivaroxabánom. Priemerná dĺžka sledovania bola 569 dní. Randomizovaných bolo 59 pacientov na liečbu rivaroxabánom 20 mg (15 mg pre pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min) a 61 pacientov na liečbu warfarínom (INR 2,0 – 3,0). Tromboembolické udalosti sa vyskytli u 12 % pacientov randomizovaných na liečbu rivaroxabánom (4 ischemické cievne mozgové príhody a 3 infarkty myokardu). U pacientov randomizovaných na liečbu warfarínom neboli hlásené žiadne udalosti. Silné krvácanie sa vyskytlo u 4 pacientov (7 %) v skupine s rivaroxabánom a u 2 pacientov (3 %) v skupine s warfarínom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim rivaroxabán v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu tromboembolických príhod.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nasledujúce údaje sú získané od dospelých.

Rivaroxabán sa absorbuje rýchlo s maximálnymi koncentráciami (C_{max}) objavujúcimi sa 2- 4 hodiny po užití tablety.

Perorálna absorpcia rivaroxabánu je takmer úplná a perorálna biologická dostupnosť pri dávke 2,5 mg a 10 mg tablety je vysoká (80 -100 %) bez ohľadu na stavy nalačno/nasýtenie. Pri 2,5 mg a 10 mg dávke užitie s jedlom neovplyvňuje AUC alebo C_{max} rivaroxabánu.

Z dôvodu zníženého rozsahu absorpcie bola stanovená pre 20 mg tabletu pri stavoch nalačno perorálna biologická dostupnosť 66 %. Ak sa 20 mg tablety rivaroxabánu užili spolu s jedlom, pozorovalo sa zvýšenie priemernej AUC o 39 % v porovnaní s tabletou užitou pri stavoch nalačno, čo poukazuje na takmer úplnú absorpciu a vysokú perorálnu biologickú dostupnosť. Rivaroxabán 15 mg a 20 mg sa má užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika rivaroxabánu je približne lineárna až do asi 15 mg jedenkrát denne v stave nalačno.

V stave nasýtenia sa u 10 mg, 15 mg a 20 mg tabliet rivaroxabánu preukázala farmakokinetika závislá od dávky. Pri vyšších dávkach je absorpcia rivaroxabánu obmedzená disolúciou, so zvyšujúcou sa dávkou dochádza ku zníženej biologickej dostupnosti a zníženej miere absorpcie.

Variabilita farmakokinetiky rivaroxabánu je stredne veľká s interindividuálnou variabilitou (CV %) v rozmedzí od 30 % do 40 %.

Absorpcia rivaroxabánu závisí od miesta jeho uvoľnenia v gastrointestinálnom trakte. Keď sa granulát rivaroxabán uvoľňoval v proximálnej časti tenkého čreva, bol pozorovaný 29 % pokles AUC a 56 % pokles C_{max} v porovnaní s hodnotami u tabliet. Expozícia sa ďalej zníži, keď sa rivaroxabán uvoľní v distálnej časti tenkého čreva alebo vo vzostupnom tračníku. Preto sa treba vyhnúť tomu aby sa rivaroxabán uvoľňoval distálne od žalúdka, nakoľko to môže viesť k zníženiu absorpcie a s tým súvisiacemu zníženiu expozície rivaroxabánu.

Porovnávala sa biologická dostupnosť (AUC a C_{max}) 20 mg rivaroxabánu podaného perorálne, ako podrvené tablety rozmiešané v jablčnom pyré alebo suspenzia vo vode a podávané pomocou žalúdočnej sondy, s následne podaným tekutým jedlom v porovnaní s podaním celej tablety. Podľa predpokladu, na základe farmakokinetického profilu rivaroxabánu v závislosti od dávky, sa výsledky tejto štúdie biologickej dostupnosti dajú skôr aplikovať pri nižších dávkach rivaroxabánu.

Pediatrická populácia

Deti dostávali rivaroxaban tabletu alebo perorálnu suspenziu počas alebo tesne po kŕmení alebo príjme potravy a s typickou porciou tekutiny na zabezpečenie spoľahlivého dávkovania u detí. Tak ako u dospelých, rivaroxaban sa po perorálnom podaní ľahko vstrebáva vo forme tabliet alebo granúl na perorálnu suspenziu u detí. Nepozoroval sa žiadny rozdiel v rýchlosti absorpcie ani v rozsahu absorpcie medzi tabletou a granulami na perorálnu suspenziu.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o PK po intravenóznom podaní deťom, takže absolútna biologická dostupnosť rivaroxabanu u detí nie je známa. Zistilo sa zníženie relatívnej biologickej dostupnosti pre zvýšenie dávok (v mg/kg telesnej hmotnosti), čo naznačuje obmedzenia absorpcie pre vyššie dávky, aj keď sa užívajú spolu s jedlom.

Rivaroxaban 15 mg tablety sa majú užívať s kŕmením alebo s jedlom (pozri časť 4. 2).

Distribúcia

U ľudí je väzbovosť na plazmatické bielkoviny vysoká, približne 92 % až 95 %, pričom hlavnou väzbovou zložkou je sérový albumín. Distribučný objem je stredne veľký s V_{ss} približne 50 litrov.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o väzbe na plazmatické bielkoviny rivaroxabanu špecifické pre deti. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o PK po intravenóznom podaní rivaroxabanu deťom. V_{ss} odhadovaná prostredníctvom populačného PK modelovania u detí (vekové rozpätie od 0 do < 18 rokov) po perorálnom podaní rivaroxabanu závisí od telesnej hmotnosti a môže byť opísaná s aloómovou funkciou, s priemerom 113 l pre subjekt s telesnou hmotnosťou 82,8 kg.

Biotransformácia a eliminácia

U dospelých z podanej dávky rivaroxabánu podliehajú približne 2/3 metabolickému rozkladu, polovica sa potom eliminuje renálne a druhá polovica sa eliminuje stolicou. Posledná 1/3 podanej dávky podlieha priamej renálnej exkrécii, ako nezmenené liečivo v moči, najmä prostredníctvom aktívnej renálnej sekrécie.

Rivaroxabán sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4, CYP2J2 a mechanizmami nezávislými od CYP. Oxidačná degradácia morfolínovej časti a hydrolýza amidových väzieb sú najvýznamnejšie miesta biotransformácie. Na základe výskumov *in vitro* je rivaroxabán substrátom transportných proteínov P-gp (P-glykoproteín) a Bcrp (breast cancer resistance protein).

Nezmenený rivaroxabán je najdôležitejšia zložka v ľudskej plazme bez prítomnosti významných alebo aktívnych cirkulujúcich metabolitov. Rivaroxabán so systémovým klírensom asi 10 l/h možno klasifikovať ako liečivo s nízkym klírensom. Po intravenóznom podaní dávky 1 mg je eliminačný polčas asi 4,5 hodiny. Po perorálnom podaní je eliminácia limitovaná mierou absorpcie. Eliminácia rivaroxabánu z plazmy prebieha s terminálnymi polčasmi 5 až 9 hodín u mladých jedincov a s terminálnymi polčasmi 11 až 13 hodín u starších pacientov.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o metabolizme špecifické pre deti. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o PK po intravenóznom podaní rivaroxabanu deťom. Cl odhadovaná prostredníctvom populačného PK modelovania u detí (vekové rozpätie od 0 do < 18 rokov) po perorálnom podaní zázaku rivaroxoy závisí od telesnej hmotnosti a môže byť opísaná s alometrickou funkciou, s priemerom 8 l/h u subjektu s telesnou hmotnosťou 82,8 kg. Geometrické priemerné hodnoty dispozičných polčasov ($t_{1/2}$) odhadované prostredníctvom populačného modelovania PK klesajú s klesajúcim vekom a pohybovali

sa od 4, 2 h u dospievajúcich do približne 3 hodín u detí vo veku 2 - 12 rokov až po 1, 9 a 1, 6 h u detí vo veku 0, 5- < 2 rokov a menej ako 0, 5 roka.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Vo farmakokinetike a farmakodynamike u dospelých neboli klinicky relevantné rozdiely medzi pacientmi mužského a ženského pohlavia. Prieskumná analýza neodhalila relevantné rozdiely v expozícii rivaroxabanu medzi deťmi mužského a ženského pohlavia.

Staršie osoby

Starší pacienti vykazovali vyššie plazmatické koncentrácie s priemernými hodnotami AUC približne 1,5-násobne vyššími než mladší pacienti, predovšetkým z dôvodu zníženého (zdanlivého) celkového a renálneho klírensu. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Rôzne váhové kategórie

U dospelých extrémny v telesnej hmotnosti (< 50 kg alebo > 120 kg) mali iba malý vplyv na koncentrácie rivaroxabánu v plazme (menej ako 25 %). Nie je potrebná žiadna úprava dávky. U detí sa rivaroxaban podáva na základe telesnej hmotnosti. Prieskumná analýza neodhalila relevantný vplyv podváhy alebo obezity na expozíciu rivaroxabanu u detí.

Medzietnické rozdiely

Vo farmakokinetike a farmakodynamike rivaroxabánu u dospelých sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné medzietnické rozdiely medzi pacientmi belochmi, afroameričanmi, hispáncami, japonskymi alebo číňanmi.

Prieskumná analýza neodhalila relevantné medzietnické rozdiely v expozícii rivaroxabanu medzi japonskými, čínskymi alebo ázijskými deťmi mimo Japonska a Číny v porovnaní s príslušnou celkovou pediatrickou populáciou.

Porucha funkcie pečene

Dospelí pacienti s cirhózou s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childov – Pughov typ A) vykazovali iba malé zmeny vo farmakokinetike rivaroxabánu (v priemere 1,2-násobný nárast AUC rivaroxabánu), takmer porovnateľné s ich zodpovedajúcou zdravou kontrolnou skupinou. U pacientov s cirhózou so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou ako Childov–Pughov typ B) bola priemerná AUC rivaroxabánu významne zvýšená 2,3-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. AUC neviazaného rivaroxabánu sa zvýšila 2,6-násobne. Títo pacienti mali tiež zníženú renálnu elimináciu rivaroxabánu, podobne ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

K dispozícii nie sú údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene.

Inhibícia aktivity faktora Xa bola zvýšená 2,6-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 2,1-násobne. Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie pečene boli na rivaroxabán citlivejší, čo viedlo k výraznejšiemu pomeru FK/FD medzi koncentráciou a PT.

Rivaroxaban FMK je kontraindikovaný u pacientov s ochorením pečene spojeným s koagulopatiou a klinicky relevantným rizikom krvácania vrátane pacientov s cirhózou s Childovým-Pughovým typom B a C (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Ako sa stanovilo meraním klírensu kreatinínu, zvýšená expozícia rivaroxabánu u dospelých korelovala so znížením renálnej funkcie. U jedincov s miernou (klírens kreatinínu 50- 80 ml/min), stredne závažnou (klírens kreatinínu 30- 49 ml/min) a závažnou (klírens kreatinínu 15- 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek boli plazmatické koncentrácie (AUC) rivaroxabánu zvýšené 1,4; 1,5 a 1,6-násobne.

Zodpovedajúce zvýšenia farmakodynamických účinkov boli výraznejšie. U jedincov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek bola zvýšená celková inhibícia aktivity faktora Xa 1,5; 1,9 a 2,0-násobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi; predĺženie PT bolo podobne zvýšené 1,3; 2,2 a 2,4-násobne. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s klírensom kreatinínu <15 ml/min.

V dôsledku vysokej väzbovosti rivaroxabánu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že je dialyzovateľný.

Použitie sa neodporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min. U pacientov s klírensom kreatinínu 15- 29 ml/min sa má Rivaroxaban FMK používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje u detí vo veku 1 rok alebo starších so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetické údaje u pacientov

U pacientov, ktorí užívali rivaroxabán na liečbu akútnej DVT v dávke 20 mg jedenkrát denne, v čase 2- 4 h a približne 24 h po podaní dávky (čo predstavuje zhruba maximálne a minimálne koncentrácie počas intervalu medzi dávkami) bol geometrický priemer koncentrácií (90 % interval predikcie) 215 (22- 535), respektíve 32 (6- 239) µg/l.

U pediatrických pacientov s akútnou VTE, ktorí dostávali rivaroxaban upravený podľa telesnej hmotnosti, čo vedie k expozícii podobnej expozícii u dospelých pacientov s DVT, ktorí dostávali dávku 20 mg jedenkrát denne, sú geometrické priemerné koncentrácie (90 % interval) v časových intervaloch odberu vzoriek, ktoré zhruba predstavujú maximálne a minimálne koncentrácie počas dávkovacieho intervalu, zhrnuté v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Súhrnné štatistiky (geometrický priemer (90 % interval)) plazmatických koncentrácií rivaroxabánu v rovnovážnom stave (mcg/l) podľa dávkovacieho režimu a veku

Časové intervaly								
o.d.	N	12 -< 18 rokov	N	6 -< 12 rokov				
2,5-4 h post	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 h post	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6 -< 12 rokov	N	2 -< 6 rokov	N	0,5 -< 2 rokov		
2,5-4 h post	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 h post	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2 -< 6 rokov	N	Od narodenia < 2 roky	N	0,5 -< 2 roky	N	Od narodenia - < 0,5 roka
0,5-3 h post	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)

7-8 h post	3	33,2 (18,7- 99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5- 65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)
---------------	---	-------------------------	----	---------------------	----	-------------------------	----	---------------------

o.d. = raz denne, b.i.d. = 2-krát denne, t.i.d. 3-krát denne, n.c. = nepočítané

Hodnoty nižšie ako kvalifikačný limit (LLOQ) boli nahradené 1/2 LLOQ pre štatistický výpočet (LLOQ = 0.5 µg/l).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah medzi plazmatickou koncentráciou rivaroxabánu a niektorými FD koncovými ukazovateľmi (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest) sa skúmal po podaní širokého spektra dávok (5-30 mg dvakrát denne). Vzťah medzi koncentráciou rivaroxabánu a aktivitou faktora Xa bol najlepšie opísaný modelom E_{max} . Pre PT lineárny intercepčný model spravidla opisuje údaje lepšie. V závislosti od rôznych použitých reagencií na PT sa krivka výrazne odlišovala. Keď sa použil na PT Neoplastin, východisková hodnota PT bola asi 13 s a krivka bola okolo 3 až 4 s/(100 µg/l). Výsledky analýz FK/FD vo fáze II a III boli v zhode s údajmi zistenými u zdravých jedincov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelujúcich do 18 rokov pri prevencii mŕtvice a systémovej embólie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení nie je stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po jednorazovom podávaní, fototoxicity, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a juvenilnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Účinky pozorované v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli zväčša v dôsledku zvýšenej farmakodynamickej aktivity rivaroxabánu. Pri klinicky relevantných hladinách expozície sa u potkanov pozorovali zvýšené plazmatické hladiny IgG a IgA.

Na potkanoch sa nepozorovali žiadne vplyvy na fertilitu samcov alebo samíc. Skúšania na zvieratách ukázali reprodukčnú toxicitu súvisiacu s farmakologickým mechanizmom účinku rivaroxabánu (napr. krvácajúce komplikácie). Pri klinicky relevantných plazmatických koncentráciách sa pozorovala embryo-fetálna toxicita (postimplantačná strata, oneskorená/pokročilá osifikácia, viacnásobné svetlé bodky na pečeni) a zvýšený výskyt zvyčajných malformácií, ako aj zmeny na placentе. V prenatalnej a postnatalnej štúdiu u potkanov sa pozorovala znížená životaschopnosť potomkov pri dávkach, ktoré boli toxické pre matky.

Rivaroxaban sa testoval na juvenilných potkanoch až do 3-mesačného trvania liečby, ktoré sa začalo v postnatalnom 4. dni a ktoré vykazovalo zvýšenie periibulárneho krvácania nesúvisiaceho s dávkou. Nepozorovali sa žiadne dôkazy o toxicite špecifickej pre cieľový orgán.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza (E464)

laurylsíran sodný

mikrokryštalická celulóza (E460)

monohydrát laktózy

sodná soľ kroskarmelózy

stearát horečnatý

Filmová vrstva

makrogol 3350

hypromelóza (E464)

oxid titaničitý (E171)

červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rozdrvené tablety

Rozdrvené tablety sú stabilné vo vode a v jablčnom pyré po dobu až 4 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/PVC blistre

Papierové škatule s 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 60, 98, 100, 168 alebo 196 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Drvenie tabliet

Tablety Rivaroxabanu sa môžu rozdrviť a rozmiešať v 50 ml vody a podávať cez nazogastrickú trubicu alebo žalúdočnú krmnú trubicu po potvrdení žalúdočného umiestnenia trubice. Potom by sa trubica mala prepláchnuť vodou. Keďže absorpcia rivaroxabanu závisí od miesta uvoľnenia účinnej látky, je potrebné sa vyhnúť podaniu rivaroxabanu distálne do žalúdka, pretože to môže viesť k zníženej absorpcii, a tým k zníženiu expozície účinnej látky. Podanie rozdrvenej rivaroxabanovej 15 mg alebo 20 mg tablety má okamžite nasledovať po enterálne podanej strave.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Farmak International Sp. z o.o.

Aleja Jana Pawła II 22

00-133 Varšava

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0134/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2023